

**Estimation de la perméabilité capillaire
par l'albumine ^{131}I dans les conditions
normales et en cas d'oedèmes**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

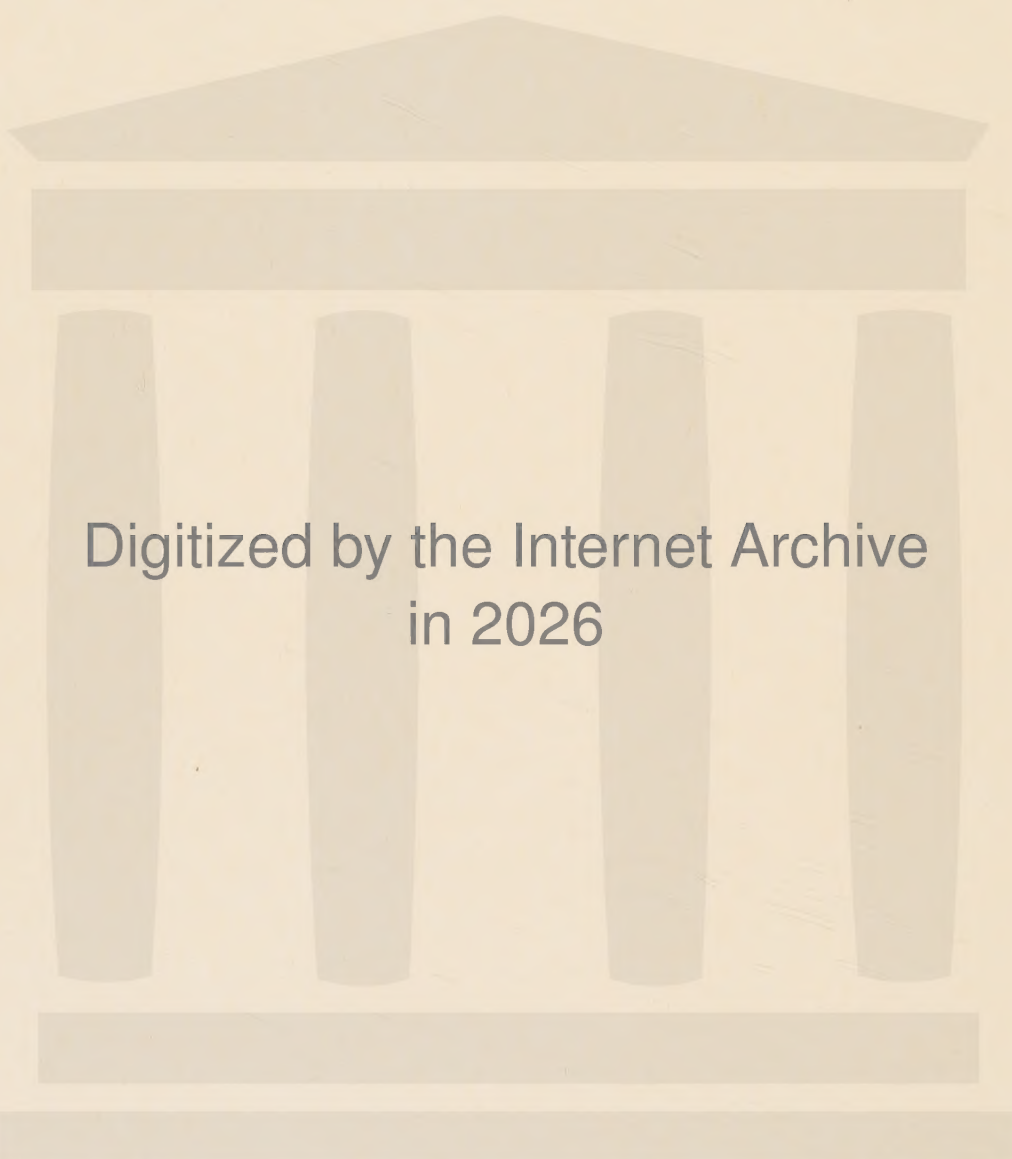
Hubert MACHERET
de Rueyres-St-Laurent FR

Thèse No 3345

Bâle

Schwabe & Co., Editeurs

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545902_0043

**Estimation de la perméabilité capillaire
par l'albumine ^{131}I dans les conditions
normales et en cas d'oedèmes**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Hubert MACHERET
de Rueyres-St-Laurent FR

Thèse No 3345

Bâle

Schwabe & Co., Editeurs

1973

*La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur
Jean Fabre, autorise l'impression de la présente thèse,
sans prétendre émettre d'opinion sur les propositions qui
y sont énoncées.*

Genève, le 17 mai 1973

Le doyen:

William Geisendorf

Thèse No 3345



A ma femme et à mes parents

Nous remercions les professeurs R. S. MACH et J. FABRE de l'aide qu'ils ont apportée à la réalisation de ce travail. Notre reconnaissance va également au Dr G. MÉRIER pour sa contribution aux calculs statistiques, à Mlle R. BUSSET qui a effectué toutes les mesures radioisotopiques et au Dr A. JUNG pour ses précieux conseils concernant l'interprétation des données cinétiques.

Estimation de la perméabilité capillaire par l'albumine ^{131}I dans les conditions normales et en cas d'œdèmes¹

H. MACHERET

Résumé. Nous avons étudié un test relativement simple de mesure de la perméabilité capillaire, fondé sur la vitesse de sortie de l'albumine ^{131}I hors du lit vasculaire. Cette vitesse est exprimée par le temps de demi-élimination ($T/2$) ou par la pente de la courbe de décroissance des taux plasmatiques de l'albumine dans les 30 min qui suivent son injection intraveineuse. La technique utilisée permet aussi de connaître le volume plasmatique et d'estimer la quantité d'albumine extravasée.

Chez 20 témoins, $T/2$ mesure 269 ± 146 min. Cela implique l'extravasation d'environ 360 g d'albumine en 24 h, soit 3 fois la masse d'albumine circulante. On est frappé par la grande dispersion des résultats dans les conditions physiologiques ($T/2$ entre 112 et 557 min). Les différences individuelles n'ont aucun rapport avec l'âge, le sexe, les facteurs constitutionnels, le régime alimentaire ou le traitement. Elles sont telles que seules des altérations d'une extrême intensité parviendront à se dégager des limites normales. En revanche, la répétition du test chez le même sujet permettrait vraisemblablement de mettre en évidence des modifications plus fines.

Les vitesses de sortie observées chez 11 cirrhotiques avec ascite ($T/2 = 223 \pm 128$ min), chez 9 cardiaques décompensés ($T/2 = 218 \pm 135$ min) et dans 2 cas

d'œdèmes idiopathiques (syndrome de Mach) ne diffèrent pas statistiquement des valeurs physiologiques. Cependant, les 3 cardiaques les plus sévèrement décompensés et hypoxiques ont des $T/2$ très courts (94, 86 et 75 min). Il est évident qu'on n'examine ici qu'un seul aspect de la perméabilité capillaire pour l'albumine, à savoir la sortie de l'albumine hors des vaisseaux, sans envisager le retour par les lymphatiques, qui n'est pas moins important. On ignore encore tout du mécanisme régulateur qui maintient avec une remarquable précision un important gradient de concentration protidique entre le plasma et le liquide extravasé.

Summary. Study has been made of a relatively simple test for measuring capillary permeability, based on the speed with which albumin ^{131}I leaves the vascular bed. This speed is expressed by the elimination half-time ($T/2$) or by the slope of the straight line for decreasing plasma concentrations of albumin in the 30 min following intravenous injection. The technique utilized also permitted determination of plasma volume and quantitation of intra-circulating albumin.

In 20 controls, $T/2$ measured 269 ± 146 min. This implies an extravasation of about 360 g of albumin in 24 h, which is 3 times the amount of circulating albumin. We were impressed with the wide dispersion of results under physiological conditions ($T/2$ between 112 and 557). Individual differences were not related to age, sex, constitutional factors, diet or treatment. Only very

¹ Travail entrepris avec l'aide d'un Fonds de recherche sur la perméabilité capillaire de Zyma SA, Nyon.

marked alterations may be considered outside normal limits. However, repetition of the test in the same subject would probably reveal finer modifications.

The exit speed of albumin observed in 11 cirrhotic patients with ascites ($T/2 = 223 \pm 128$ min), in 9 subjects with congestive cardiac failure ($T/2 = 218 \pm 135$ min) and in 2 cases of idiopathic edema (syndrome of Mach) did not differ statistically from physiological values. However, the 3 cardiac patients most severely decompensated and hypoxic had very short $T/2$ (94, 86 and 74 min). We of course only examined one aspect of capillary permeability for albumin, its exit from the vascular bed, without considering its return by the lymphatics, which is no less important. Our knowledge is still incomplete about the regulatory mechanism which maintains, with remarkable precision, an important gradient of protein concentration between the plasma and extravascular fluid.

La loi de Starling impliquait une certaine imperméabilité de la paroi capillaire à l'égard des protéines, imperméabilité nécessaire au maintien de la pression colloïdosmotique du plasma [33]. Toutefois, on sait depuis longtemps que, dans les conditions normales, d'importantes quantités de protéines quittent le lit capillaire pour le regagner par le liquide interstitiel et les vaisseaux lymphatiques [5, 9, 38, 41]. Ce concept de perméabilité capillaire pour les protéines revêt une grande importance en physiologie comme en pathologie. Certaines hormones, telle l'insuline, franchissent la paroi capillaire pour atteindre leur lieu d'action à la périphérie [19]; d'autres, tels la thyroxine et le cortisol, sont partiellement liées aux protéines – comme beaucoup de médicaments – ce qui pose aussi le problème de leur passage de la paroi capillaire.

Les altérations de la perméabilité capillaire pour les protéines jouent un rôle évident dans la genèse des œdèmes de type inflammatoire ou allergique. Par exemple, dans la maladie de Quincke, le liquide d'œdème contient parfois plus de 40 g/l de protéines, au lieu de 2–3 g/l dans le liquide interstitiel normal, ce qui atteste une irruption massive de protéines hors du lit vasculaire. Il en va probablement de même, à un moindre degré, en cas de glomérulonéphrite aiguë et de phlébite. On s'est demandé s'il n'existait pas une certaine augmentation de la perméabilité capillaire en cas de cirrhose hépatique et d'insuffisance cardiaque, car le liquide d'œdème de ces affections contient des quantités de protéines qui peuvent atteindre 6–10 g/l. Enfin, la même question se pose en présence de ces curieux œdèmes idiopathiques avec hyperaldostérisme décrits par MACH, FABRE, MULLER et NEHER, où l'aspect boudiné des doigts et la tuméfaction des paupières évoquent la possibilité d'une perméabilité capillaire exagérée [12, 20, 21, 36].

Ces problèmes demeurent imparfaitement résolus en raison des grandes difficultés rencontrées dans la me-

sure de la perméabilité capillaire, définie par LANDIS [18] comme étant la quantité d'une substance franchissant une unité de surface en l'unité de temps par unité de pression hydrostatique ou colloïdosmotique. La mesure de toutes ces variables est illusoire en pratique. Cet obstacle, autant que l'impossibilité d'obtenir un véritable échantillon de filtrat capillaire, fait que toutes les méthodes d'estimation de la perméabilité capillaire sont indirectes.

Un premier groupe de techniques est purement expérimental et qualitatif. Après administration intraveineuse d'un colorant vital (bleu d'Evans, bleu de Trypan, fluorescéine), on injecte par voie intradermique une substance à tester. L'apparition du colorant à l'endroit de cette dernière injection prouve que le produit en question augmente la perméabilité capillaire [17, 24, 25, 29].

Chez l'homme, le test de LANDIS [19] compare la valeur hématocrite et la protidémie du sang veineux d'un bras soumis à une congestion veineuse par garrot à ceux du bras controlatéral servant de témoin. Il ne donne qu'une vision locale du phénomène et cela dans des conditions de congestion veineuse assez éloignées de la réalité. Cependant, ce test a une valeur indiscutable, à condition d'être appliqué avec discernement [8]. En effet, les variations individuelles des facteurs intervenant dans son mécanisme (pression tissulaire, pression osmotique, surface de filtration) sont très grandes. Cela provoque une importante dispersion des résultats observés, même chez les sujets normaux. Il est donc nécessaire de comparer des groupes d'individus – témoins et pathologiques, témoins et sujets traités par un médicament – ou de répéter le test chez le même sujet, à titre comparatif. Une mesure unique n'a pas de signification.

Une autre série de travaux anciens fait une corrélation entre la concentration protidique de la lymphe (censée refléter celle du liquide interstitiel) et la perméabilité capillaire [10]. Cette extrapolation est actuellement reconnue inexacte, les protéines lymphatiques pouvant être modifiées en l'absence d'hyperperméabilité capillaire par simple changement de la réabsorption d'eau à l'extrémité veineuse des capillaires [6].

Plus tard, YOFFEY et COURTICE [41] puis MAYERSON [23] ont proposé de mesurer la perméabilité capillaire en faisant simultanément l'électrophorèse des protéines sériques et lymphatiques. La paroi lymphatique réabsorbant les protéines de façon non sélective, le degré de sélectivité refléterait les changements de la porosité capillaire. Là encore, on ne saurait espérer de cette méthode qu'une lointaine approximation.

Plus précises sont les techniques consistant à injecter par voie intraveineuse une substance dont on suit la disparition dans le plasma ou l'apparition dans la lymphe. On a utilisé à cet effet des macromolécules, tel le dextran [2, 37, 39] ou des particules solides de méthylmétacrylate marquées à la fluorescéine [13]. Il ne s'agit malheureusement pas de substances physiologiques.

Une nouvelle étape allait s'ouvrir avec la possibilité de suivre le destin de l'albumine grâce à un marqueur radioactif, le plus utilisé étant ^{131}I [30, 31, 34, 35, 38]. Après injection intraveineuse, les taux plasmatiques de l'albumine ^{131}I décroissent selon une courbe complexe, dont l'expression semilogarithmique se résout en 3 droites correspondant à 3 phénomènes d'élimination [1]:

1. passage de l'albumine hors du lit vasculaire vers un secteur du liquide interstitiel rapidement accessible;
2. diffusion vers un secteur de liquide interstitiel plus lentement pénétrable;
3. dégradation de l'albumine (turnover), qui se superpose à peu près à l'élimination urinaire d'iode marqué.

Ces trois phénomènes commencent simultanément mais se déroulent chacun avec une intensité variable selon le moment considéré. Durant une première phase, c'est le passage de l'albumine hors des vaisseaux qui prédomine. Les deux autres phénomènes sont prépondérants respectivement dans une deuxième et troisième phase, toutes deux beaucoup plus longues.

Les pentes de ces droites étant très différentes, il est possible, sans grande erreur, d'assimiler la pente de la première droite au coefficient k de passage de l'albumine ^{131}I hors du lit vasculaire. Aussi, la décroissance des taux d'albumine ^{131}I a-t-elle été utilisée par quelques auteurs comme témoin de la perméabilité capillaire dans des conditions pathologiques [4, 15, 27, 32].

Il est impossible de savoir clairement quelles sont les variations physiologiques de la vitesse de sortie extravasculaire de l'albumine ^{131}I chez l'homme, condition indispensable à l'interprétation des valeurs observées dans les situations pathologiques. Les chercheurs qui ont décrit le comportement de l'albumine ^{131}I se sont préoccupés surtout de la dégradation, d'où le caractère succinct des renseignements fournis sur la première phase, qui seule nous intéresse ici. Il a d'ailleurs persisté une confusion entre les deux premières phases jusqu'à la publication capitale de BERSON et coll. [1]. Ces derniers ont eu le mérite de les distinguer, mais ils n'apportent pas les résultats individuels des 6 sujets étudiés à cet égard, ni aucune donnée qui permette de les retrouver.

Ce travail rapporte les recherches entreprises pour mettre au point un test simple qui permette d'estimer la vitesse de sortie de l'albumine ^{131}I hors du lit vasculaire. Il définit les variations physiologiques de cette importante fonction et analyse les facteurs susceptibles de les influencer. L'application de ce test chez une série de malades œdématisés en démontre l'intérêt et surtout les limites.

Méthode

Cette étude porte sur 4 groupes de patients:

1. 20 témoins exempts d'affection capable de modifier la perméabilité capillaire ou le métabolisme de l'albumine. Il s'agit de 13 hommes et 7 femmes d'un âge moyen de 43,5 ans (entre 18 et 72 ans). Le Tableau 1 indique leurs tailles, poids et surfaces corporelles.
2. 11 malades atteints de cirrhose hépatique avec ascite; leurs caractéristiques apparaissent au Tableau 2.
3. 9 cardiaques en insuffisance globale avec œdèmes (voir Tab. 3).
4. 2 femmes atteintes d'œdèmes idiopathiques (syndrome de Mach), âgées de 32 et 42 ans, d'un poids de 73,5 et 81,1 kg et d'une taille de 173 et 174 cm.

Chez tous ces sujets, nous mesurons le volume plasmatique par la dilution de l'albumine ^{131}I selon MOENS et coll. [26], le volume globulaire par la dilution d'hématies marquées au ^{51}Cr selon DEMANET et coll. [7], la valeur hématocrite (qui permettra une détermination indirecte du volume plasmatique d'après le volume globulaire), la vitesse de décroissance des taux d'albumine ^{131}I dans le plasma pendant les 30 min qui suivent l'injection, la protidémie par la méthode du biuret, la proportion d'albumine du plasma par électrophorèse sur acétate de cellulose. Ces données

permettent en outre d'estimer approximativement la masse de protéine circulante (protidémie $\times$ volume plasmatique mesuré à l'albumine ^{131}I), la masse albuminique circulante (albuminémie $\times$ volume plasmatique) et la quantité de protéine et d'albumine sortie du lit vasculaire par minute. On établit le rapport $\frac{a-b}{b} \times 100$

proposé par MARKS [22] comme index d'estimation de la perméabilité capillaire (a = volume plasmatique mesuré par l'albumine ^{131}I , b = volume plasmatique calculé d'après le volume globulaire et la valeur hématocrite).

Le protocole expérimental est le suivant: chez le sujet à jeun et couché, après 10 h de repos au lit, on prélève 15 ml de sang veineux pour marquage des globules rouges au ^{51}Cr , mesures de la protéinémie et de la valeur hématocrite. On fait également l'électrophorèse. Les hématies marquées sont réinjectées et un prélèvement est pratiqué à l'autre bras 30 min plus tard pour mesure du volume globulaire. Immédiatement après, 10 ml d'albumine ^{131}I correspondant à 5 mCi (Institut belge des radioéléments à Mol) sont injectés par voie veineuse. Durant les 30 min suivantes, 3 échantillons de sang ou davantage sont prélevés à des temps précis pour établir la phase précoce de la courbe de décroissance de l'albumine ^{131}I . Le volume plasmatique est calculé selon la formule:

$$\frac{\text{radioactivité injectée (cpm)}}{\text{radioactivité extrapolée au temps 0, (cpm)}}$$

La radioactivité au temps 0 est l'ordonnée à l'origine de l'exponentielle ajustée sur nos points expérimentaux; son équation est celle de la fonction exponentielle:

$$Y = Y_0 \times e^{-k \cdot t}$$

où Y représente la radioactivité présente à chaque instant dans 1 ml de plasma, Y_0 la radioactivité au temps 0, k la pente de la courbe, t le temps et e la constante 2,718. La pente est celle de la droite obtenue lors de la représentation semilogarithmique de cette fonction.

Dès lors, la vitesse de sortie de l'albumine ^{131}I hors du lit vasculaire pourra être estimée d'après:

1. le coefficient k , expression de la pente de décroissance des taux plasmatiques².
2. le temps de demi-élimination plasmatique de l'albumine ^{131}I . Ce dernier mode de présentation permet de se faire une idée plus concrète de la réalité; soulignons toutefois que ce temps de demi-élimination est théorique: les mesures effectuées pendant les 30 premières minutes ne permettent pas d'affirmer que la décroissance se poursuivra de façon identique ultérieurement².

Les sujets reçoivent per os 2 ml d'une solution d'iodure de potassium à 10% la veille du test, afin de bloquer la captation de l'iode par la thyroïde. Pour éviter toute variation de la protidémie due à la stase, les prélèvements sont faits sans garrot. Le moment de chaque prise est déterminé par la moyenne des temps chronométrés à son début et à sa fin. Pour chaque échantillon, on mesure la radioactivité 2 fois au compteur à scintillation à cristal creux Ds 5-5, Nuclear-Chicago, utilisé avec l'analyseur d'impulsion Modèle 132. Pour chaque lot d'albumine ^{131}I utilisé, on détermine la proportion d'iode libre; celle-ci n'a jamais dépassé 1%.

Résultats

1. Témoins

Les résultats individuels des 20 témoins dont la perméabilité capillaire était présumée normale figurent au Tableau 1. Le volume plasmatique mesuré par l'albumine ^{131}I se situe dans les limites normales, à $2942 \pm$

² Les calculs sont exécutés sur l'ordinateur CDC-3800 du Centre cantonal d'informatique de l'Etat de Genève.

Tableau 1. Valeurs observées chez 20 témoins sans altération de la perméabilité capillaire

No du cas Age (ans) Sexe	Poids (kg)	Taille (cm)	Surface corporelle (m ²)	Proti- démie (g/l)	Albumi- némie (g/l)	Volume plasma- tique (ml)	Volume globu- laire (ml)	Albumine circulante (g)	Coeffi- cient k 10 ⁻³ ×	Temps de demi- élimi- nation (min)	Sortie d'albumine (mg/min)
1. 47 ♂	67,7	165	1,74	67	36,5	2862	2185	101,4	-2,81	246	213
2. 48 ♂	65,5	166	1,73	68	28,9	3183	1949	92,0	-5,05	137	336
3. 46 ♂	40,8	164	1,40	71	37,9	2143	1065	83,3	-3,41	235	177
4. 23 ♀	57,1	163	1,61	68	40,1	2552	1271	102,3	-4,45	164	312
5. 38 ♂	80	183	2,18	61	33,6	3698	2384	124,3	-2,94	522	119
6. 30 ♂	64,6	174	1,77	69	40,2	3374	2136	135,6	-4,22	148	456
7. 45 ♀	82,6	175	1,98	61	30,6	3510	2620	107,4	-2,10	112	476
8. 53 ♀	72,3	159	1,75	65	28,6	3131	1548	89,6	-1,33	556	80
9. 50 ♀	54,2	175	1,54	73	30,8	3163	2022	97,4	-4,67	381	128
10. 26 ♂	54,9	162	1,57	72	40,2	2533	1958	83,7	-6,14	208	201
11. 35 ♂	62,4	168	1,70	62		3401	2010		-1,24	203	
12. 65 ♂	61,3	161	1,64	64		3303	2055		-5,46	155	
13. 62 ♂	55,9	160	1,57	75		2269	1820		-2,28	329	
14. 33 ♂	63,7	175	1,78	62		3190	2195		-4,71	127	
15. 72 ♀	57,3	160	1,62	76		2093	1211		-3,21	304	
16. 50 ♂	67	166	1,75	67		2562	2279		-1,61	147	
17. 18 ♀	60,3	171	1,62	78		3000	1890		-1,89	215	
18. 65 ♂	71,7	174	1,86	70		2636	2161		-3,36	429	
19. 22 ♂	63,9	173	1,74	72		3514	2156		-3,33	206	
20. 42 ♀	50,2	156	1,48	68		2729	1473		-1,24	557	
Moy. 43,5	62,7	167,5	1,70	68,5	34,7	2942 ± 480	1919 ± 409	102 ± 17,04	-3,27 ± 1,49	269 ± 146	250 ± 139

480 ml, de même que le volume globulaire mesuré par les hématies marquées au ⁵¹Cr, à 1919 ± 409 ml.

La vitesse de sortie de l'albumine hors du lit vasculaire exprimée par le coefficient k mesure -3,27 ± 1,49 × 10⁻³ et par le temps de demi-élimination 269 ± 146 min.

On est frappé par l'ampleur des différences entre les résultats individuels, qui dépassent largement la marge d'erreur de la méthode. En effet, les temps de demi-élimination s'échelonnent entre 112 et 557 min. Ces différences n'affectent aucun rapport avec le poids, la taille ou la surface corporelle des sujets. L'âge ne semble pas exercer d'influence évidente sur le temps de demi-élimination, qui mesure 246 min en moyenne chez 10 sujets âgés de 45 ans ou moins et 292 min chez 10 autres qui ont dépassé cet âge. Les 7 femmes ont, dans l'ensemble, une demi-élimination un peu plus lente (327 min) que les hommes (238 min), mais la différence n'est pas significative et le cas où la vitesse est la plus rapide concerne un sujet féminin. L'examen attentif de facteurs tels que le régime alimentaire, la thérapeutique, l'appartenance ethnique ou le diagnostic n'apporte aucune explication satisfaisante des différences observées.

La masse de protéine circulante, calculée d'après la protéinémie et le volume plasmatique mesure 201,5 g et la masse d'albumine circulante - établie dans 10 cas - 102 ± 17,04 g. La quantité d'albumine extravasée peut être estimée à 250 ± 139 mg/min.

2. Cirrhoses hépatiques

Le Tableau 2 rapporte les résultats observés dans 11 cas de cirrhose du foie. Les volumes plasmatiques

mesurent 2969 ± 756 ml en moyenne; beaucoup moins homogènes que chez les témoins, ils présentent parfois une importante expansion, jusqu'à 4037 ml, ou, chez un malade traité par les diurétiques, une réduction à 1820 ml. L'albuminémie est basse, à 21,5 g/l en moyenne ainsi que la masse d'albumine circulante, à 73,3 ± 21,9 g dans les 7 cas où elles ont été mesurées. La masse globulaire un peu faible, à 1795 ± 670 ml, reflète l'anémie fréquente dans la cirrhose du foie.

Le coefficient k est de -3,88 ± 1,55 × 10⁻³. Le temps de demi-élimination plasmatique de l'albumine varie entre 118 et 641 min, à 223 ± 128 en moyenne. Il est donc à peine plus faible que celui des témoins, la différence n'étant pas significative. Le malade dont la sortie de l'albumine est la plus rapide ne se distingue pas de l'ensemble des témoins. De même, la masse d'albumine extravasée, à 209 ± 110 mg/min, ne montre pas de différence significative avec les témoins et dans aucun cas elle n'indique une sortie anormalement intense.

3. Insuffisance cardiaque congestive

On trouvera au Tableau 3 les résultats concernant les 9 sujets en insuffisance cardiaque. L'expansion de la masse sanguine, parfois importante, se marque par des volumes plasmatiques et globulaires un peu forts à 3092 ± 775 ml et 2158 ± 353 ml respectivement. Le coefficient k (-4,57 ± 2,85 × 10⁻³) ainsi que les temps de demi-élimination (218 ± 135 min) indiquent une sortie un peu plus rapide que chez les témoins mais la différence n'est pas significative. Pourtant, 3 malades présentent des demi-vies nettement plus faibles qu'aucun

Tableau 2. Valeurs observées chez 11 malades atteints de cirrhose hépatique

No du cas Age (ans) Sexe	Poids (kg)	Taille (cm)	Surface corporelle (m ²)	Proti- démie (g/l)	Albumi- némie (g/l)	Volume plasma- tique (ml)	Volume globu- laire (ml)	Albumine circulante (g)	Coeffi- cient k 10 ⁻³ ×	Temps de demi- élimi- nation (min)	Sortie d'albu- mine (mg/min)
30. 67 ♂	74,5	167	1,84	80	22	4037	2420	88,8	-1,68	374	119
31. 61 ♂	58,8	168	1,67	70,5	15,9	2779	1254	44,2	-4,01	136	170
32. 55 ♂	66,4	167	1,75	57,9	23,5	3889	2713	91,4	-1,85	125	365
33. 45 ♀	89,3	166	2,0	65,3	22,4	3378	2442	75,7	-5,09	118	320
34. 67 ♂	70,8	164	1,77	60,6	25,7	3899	1791	100	-5,54	183	273
35. 58 ♂	67,5	167	1,76	51,2	18,1	2580	2491	46,7	-5,86	160	145
36. 65 ♀	53,6	167	1,59	67	23,1	2873	1222	66,4	-4,29	468	70
37. 77 ♀	46,8	150	1,40	69		2226	969		-4,83	441	
38. 78 ♀	41,7	147	1,31	70		2174	1107		-3,78	641	
39. 84 ♀	60,5	154	1,59	71		3007	2190		-4,31	161	
40. 72 ♀	54,4	158	1,55	72		1820	1142		-1,48	143	
Moy. 66,3	62,2	161,4	1,66	66,8	21,5	2969 ± 756	1795 ± 670	73,3 ± 21,9	-3,88 ± 1,55	223 ± 128	209 ± 110

Tableau 3. Valeurs observées chez 9 malades en insuffisance cardiaque congestive

No du cas Age (ans) Sexe	Poids (kg)	Taille (cm)	Surface corporelle (m ²)	Proti- démie (g/l)	Albumi- némie (g/l)	Volume plasma- tique (ml)	Volume globu- laire (ml)	Albumine circulante (g)	Coeffi- cient k 10 ⁻³ ×	Temps de demi- élimi- nation (min)	Sortie d'albu- mine (mg/min)
21. 78 ♂	63,4	170	1,74	60	23,4	2486	2725	58,1	-3,75	169	172
22. 67 ♂	102	180	2,25	72	32,9	3866	2541	127,2	-2,77	94	672
23. 76 ♂	52,4	158	1,52	61	32	2356	2015	75,4	-4,09	75	171
24. 59 ♂	76,9	161	1,81	69		2527	2121	80,9	-7,98	184	223*
25. 70 ♀	72,9	155	1,73	61		2282	2407	73	-1,63	250	148*
26. 61 ♂	58,6	164	1,64	57		2752	2004	87	-9,16	86	511*
27. 62 ♂	58,1	141	1,46	71		3367	2073	107,8	-1,59	424	103*
28. 63 ♂	61,3	170	1,71	65		4339	2001	138,9	-7,33	434	161*
29. 71 ♀	58	169	1,77	70		3849	1536	123	-2,84	244	254*
Moy. 67,4	67,1	163,1	1,74	65,1		3092 ± 775	2158 ± 353	96,8 ± 28,2	-4,57 ± 2,85	218 ± 135	268 ± 192

* pour une albuminémie estimée à 32 g/l

des témoins, à 94, 86 et 75 min, alors que les valeurs observées chez les témoins se situent toutes à 112 min et davantage. Ces trois malades se distinguent de l'ensemble par une insuffisance particulièrement sévère. La quantité d'albumine extravasée a pu être calculée pour l'un d'entre eux: elle atteignait 672 mg/min, valeur dépassant de plus de 3 déviations standards la moyenne des témoins.

4. Oedèmes idiopathiques

Les deux cas d'oedèmes idiopathiques étudiés ont des volumes plasmatiques de 3416 et 3273 ml et des volumes globulaires de 2471 et 2487 ml. Leurs temps de demi-élimination sont respectivement de 330 et 140 min et leurs sorties d'albumine à 145 et 371 mg/min. Ces valeurs ne les distinguent pas significativement des témoins.

Index de Marks

Tel qu'il a été décrit plus haut, l'index proposé par MARKS [22] mesure +0,5% en moyenne pour l'ensemble des 20 sujets normaux, témoignant d'une bonne corrélation entre la mesure du volume plasmatique par la diffusion de l'albumine ¹³¹I et le calcul de ce volume d'après la masse globulaire et la valeur hématocrite.

Il existe néanmoins pour l'ensemble des cas, par rapport à cette moyenne, une déviation standard de ± 5,2% qui reflète l'addition des marges d'erreur des 3 mesures utilisées dans le calcul. L'index de Marks ne met pas en évidence d'extravasation exagérée d'albumine dans les cas pathologiques étudiés ici. Il ne dépasse pas +0,7% en moyenne chez les 11 cirrhotiques et +1,1% chez les 9 cardiaques, valeurs correspondant aux dermatoses très localisées de MARKS dont la perméabilité capillaire est considérée comme normale.

Discussion

La période située entre 10 et 30 min après l'injection apparaît comme la plus favorable pour mesurer la vitesse de sortie de l'albumine ^{131}I hors du lit vasculaire. En effet, la diffusion dans le plasma est achevée à 90% en moins de 90 sec et en totalité après 5–10 min [1]. Notre première détermination, 10 min après l'injection, tombe donc au moment où le déclin des taux plasmatiques commence à relever uniquement de la première phase (passage rapide dans le liquide interstitiel au travers des parois capillaires) qui nous intéresse ici. Les débuts de la deuxième phase (passage dans un secteur plus lentement pénétrable) et de la troisième phase (turnover) restent mal établis. Ils sont vraisemblablement très précoces et contribuent à modifier le dessin de la courbe que définissent les taux plasmatiques d'albumine ^{131}I . Selon les données de BERSON et YALOW [1], nous avons constaté que l'intervention de ces phases ultérieures ne modifiait pratiquement pas l'inclinaison de la droite obtenue entre 10 et 30 min. Il n'en va pas de même au-delà de 60 min; passé ce délai, il aurait été nécessaire de suivre le comportement de l'albumine ^{131}I pendant 3 semaines, afin d'établir les droites de régression des taux plasmatiques correspondant aux deuxième et troisième phases pour reconstituer celle de la première.

La méthode utilisée ici permet d'estimer la vitesse de sortie extravasculaire de l'albumine avec une marge d'erreur extrême de $\pm 17\%$. Les causes d'erreurs relèvent surtout de la détermination du moment de la prise de sang, qui n'est évidemment pas instantanée; quant aux mesures de la radioactivité, qui ont toujours été répétées deux fois, elles sont reproductibles à $\pm 1\%$.

Le passage de l'albumine au travers de la paroi capillaire vers les espaces interstitiels dans des conditions normales est rapide, puisqu'il détermine un temps de demi-élimination plasmatique de 269 min en moyenne. La quantité d'albumine qui sort du lit vasculaire est estimée à 250 mg/min, soit 360 g/24 h, c'est-à-dire plus de trois fois la masse d'albumine circulante. Ces valeurs sont du même ordre de grandeur mais un peu plus fortes que celles de COHEN et coll. [5], qui varient entre 117 et 234% de cette masse. Estimée à environ 6000 m² [40], la surface capillaire laisse donc passer environ 40 à 60 mg d'albumine par m² et par jour.

Compte tenu des modestes quantités synthétisées et éliminées (moins de 5%), cela implique que la presque totalité de l'albumine sortie du lit vasculaire y revient rapidement. Ce retour s'effectue en majeure partie par les vaisseaux lymphatiques [38, 41]. On ne possède aucun renseignement précis sur le remarquable mécanisme régulateur qui préside au maintien dynamique des valeurs constantes de l'albuminémie et de la faible teneur du liquide interstitiel en albumine.

On est frappé par l'importance des variations individuelles dans les temps de demi-élimination plasmatique de l'albumine, échelonnés entre 112 et 557 min dans les

conditions physiologiques. Ces différences ne trouvent d'explication dans aucun des critères que nous avons analysés: facteurs constitutionnels, âge ou influences médicamenteuses. La sortie d'albumine est un peu plus lente chez les femmes, mais les résultats des deux sexes se recouvrent largement et ne peuvent pas être séparés statistiquement.

Devant une telle constatation, il est évident que la vitesse de décroissance des taux plasmatiques de l'albumine représente un assez mauvais test pour l'estimation des altérations pathologiques ou médicamenteuses de la perméabilité capillaire par une détermination unique. Seules des perturbations d'une extrême intensité parviennent à se situer en dehors des limites physiologiques.

En revanche, sa répétition chez le même sujet permettrait vraisemblablement la mise en évidence de modifications plus fines. On retrouve ici la difficulté rencontrée avec le test de Landis.

Les cirrhoses hépatiques semblent s'accompagner d'une augmentation de la perméabilité capillaire pour les protéines: la teneur en protéines du liquide d'œdème et d'ascite y est nettement plus élevée (5–10 g/l) que dans d'autres formes de rétention hydrosaline, comme le syndrome néphrotique (1–3 g/l). Le test de Landis montre dans la cirrhose décompensée avec ascite un passage de protéine à travers la paroi capillaire 5 à 10 fois trop élevé [3]. En 1942 déjà, POST et PATEK [28] avaient été frappés par le fait que, chez ces malades, l'essentiel de l'albumine donnée par voie veineuse passait rapidement dans le liquide d'ascite. Pourtant, chez les 11 cirrhotiques étudiés ici, la sortie d'albumine hors du lit vasculaire est à peine plus rapide que dans les conditions normales, avec un temps de demi-élimination de 223 min en moyenne au lieu de 269 chez les témoins; aucun de ces 11 cas ne se situe en dehors des limites observées chez les sujets sans altération de la perméabilité capillaire.

Les mêmes constatations peuvent être répétées pour les deux cas d'œdèmes idiopathiques étudiés. Il est bien évident que la mesure de la vitesse de sortie de l'albumine ne saurait mettre en évidence de modestes augmentations de la perméabilité capillaire, qui se perdent dans l'ampleur des différences individuelles. D'autre part, elle ne prétend pas explorer la rapidité avec laquelle l'albumine extravasée retourne dans le torrent circulatoire. Or, il suffit de très faibles déséquilibres entre la sortie et le retour de l'albumine pour rendre compte d'importantes modifications de la teneur du liquide interstitiel en albumine. Dans les conditions normales, les capillaires laissent passer suffisamment d'albumine pour constituer en moins de 7 h un œdème généralisé contenant 10 g/l d'albumine, à condition que le retour vers le plasma ne se fasse plus.

Les œdèmes des cardiaques se distinguent du liquide interstitiel physiologique par un taux de protéines un peu plus fort, variant entre 3 et 6 g/l [12]. Cette particularité est attribuée à l'effet de l'anoxémie sur les parois

capillaires. Les 9 sujets que nous avons étudiés ont des temps de demi-élimination légèrement plus courts que la moyenne des témoins mais, là encore, cette différence n'est pas significative. Trois d'entre eux pourtant ont une demi-élimination très rapide. Ce sont justement les plus gravement décompensés et les plus hypoxiques. Seules ces conditions extrêmes permettent donc à la méthode utilisée ici de mettre en évidence une perméabilité capillaire augmentée.

Nos constatations sur l'ensemble des cardiaques étudiés ici rejoignent celles de JONES et PETERS [16]. Par filtration sur gel des protéines du plasma et d'autres humeurs, technique bien différente de la nôtre, ils ne constatent pas d'augmentation de la perméabilité capillaire chez les cardiaques décompensés. En revanche, ils trouvent des différences régionales de perméabilité.

Ainsi, sur les 22 malades œdématisés qui font l'objet de cette étude, seuls 3 cardiaques en insuffisance congestive sévèrement décompensée permettent de démontrer une accélération nette de la sortie de l'albumine hors du lit vasculaire. On trouve d'autre part dans la littérature quelques exemples isolés où les taux plasmatiques d'albumine ^{131}I ont permis de mettre en évidence une exagération de la perméabilité capillaire: ils concernent des chocs de type allergique avec brusque réduction du volume plasmatique par déplacement massif de protéines vers les espaces interstitiels [4, 15, 27] ou des dermatoses généralisées avec forte exsudation [22].

Nos constatations soulignent que la notion d'imperméabilité des capillaires aux protéines est une vue de l'esprit qui ne correspond à aucune réalité. Il s'agit en effet d'un équilibre dynamique impliquant des déplacements intenses à travers la paroi capillaire. On se trouve en présence d'un mécanisme régulateur très efficace, encore inconnu, permettant de maintenir un important gradient de concentration protéique entre le plasma et le liquide interstitiel, gradient indispensable au maintien des échanges liquidiens et de la vie. Ce phénomène n'est pas sans analogie avec les différences de concentration du sodium ou du potassium de part et d'autre de la membrane cellulaire.

Je tiens à remercier les Prof. J. FABRE et R. S. MACH de l'aide qu'ils ont apportée à la réalisation de ce travail. Ma reconnaissance va également au Dr G. MÉRIER pour sa contribution aux calculs statistiques, à Mlle R. BUSSET qui a effectué toutes les mesures radio-isotopiques et au Dr A. JUNG pour ses précieux conseils concernant l'interprétation des données cinétiques.

- BERSON S. A. et YALOW R. S.: Tracer experiments with ^{131}I labelled human serum albumin: distribution and degradation studies. *J. clin. Invest.* 31, 572 (1952).
- BREWER D. B.: Renal clearance of dextrans of varying molecular weights. *Proc. roy. Soc. Med.* 44, 561 (1951).
- CACHERA R., DARNIS F. et LEpercq G.: Contribution à l'étude du rôle du foie dans le maintien de l'équilibre hydrique. L'eau en biologie et en thérapeutique. IIIe Congrès médical international d'Evian, vol. 1, p. 82. Expansion scientifique française, Paris 1951.
- CLARKSON B., THOMPSON D., HORWITH M. et LUCKY E. M.:

- Cyclical oedema and shock due to increased capillary permeability. *Amer. J. Med.* 29, 193 (1960).
- COHEN S., FREEMAN T. et MCFARLANE A. S.: Metabolism of ^{131}I labelled human albumin. *Clin. Sci.* 20, 161 (1961).
- COPE O. et MOORE F. D.: Study of capillary permeability in experimental burns and burn shock using radioactive dyes in blood and lymph. *J. clin. Invest.* 23, 241 (1944).
- DEMANET J. C., ENGEL E., BRICHAUT J. et WENGER P.: Utilisation des hématies marquées au chrome 51 pour l'étude du volume sanguin et de ses variations. *Schweiz. med. Wschr.* 89, 554 (1959).
- DORÉ J. P.: L'évaluation de la perméabilité capillaire chez l'homme. Le test de Landis. *Forum Medici* 8, 4 (1964).
- DRINKER C. K. et FIELD M. E.: The protein content of mammalian lymph and the relation of lymph to tissue fluid. *Amer. J. Physiol.* 97, 32 (1931).
- DRINKER C. K., FIELD M. E., HEIM J. W. et LEIGH O. C.: The composition of oedema fluid and lymph in oedema and elephantiasis resulting from lymphatic obstruction. *Amer. J. Physiol.* 109, 572 (1934).
- DRINKER C. K. et YOFFEY J. M.: Lymphatics, lymph and lymphoid tissue. Oxford University Press, Londres 1941.
- FABRE J.: Les œdèmes. Physiopathologie de la rétention de sel et d'eau. Masson édit., Paris 1959.
- GROTTE G.: Passage of dextran molecules across the blood-lymph barrier. *Acta chir. scand., suppl.* 211, p. 1 (1956).
- HECHTER O. et LESTER G.: Cell permeability and hormone action. *Recent Progr. Hormone Res.* 16, 139 (1960).
- HORWITH M., HAGSTROM J. W. C., RIGGINS R. C. K. et LUCKEY E. H.: Hypovolemic shock and edema due to increased capillary permeability. *Trans. Ass. Amer. Physcns* 59, 101 (1967).
- JONES H. J. et PETERS D. K.: Measurement of capillary permeability to plasma proteins by a gel-filtration technique. *Clin. Sci.* 31, 389 (1966).
- KLATZO L., MIQUEL J. et OTENASEK R.: The application of fluorescein labelled serum proteins to the study of vascular permeability in the brain. *Acta neuropath. (Berl.)* 2, 144 (1963).
- LANDIS E. M.: Capillary permeability and the factors affecting the composition of capillary filtrate. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 46, 713 (1946).
- LANDIS E. M., JONAS L., ANGEVINE N. et ERB W.: The passage of fluid and protein through the human capillary wall during venous congestion. *J. clin. Invest.* 11, 171 (1932).
- MACH R. S., FABRE J., MULLER A. F. et NEHER R.: Oedèmes par rétention de chlorure de sodium et hyperaldostéronurie. *Schweiz. med. Wschr.* 85, 1229 (1955).
- MACH R. S.: Discussion des œdèmes idiopathiques. *J. Urol. Néphrol. (Paris)* 76, 985 (1970).
- MARKS J. et SHUSTER S.: Method for measuring capillary permeability and its use in patients with skin disease. *Brit. med. J.* 1966/II, 88.
- MAYERSON H. S.: The physiological importance of lymph. In: *Handbook of physiology*, Section 2, p. 1035-1075. Amer. Physiol. Soc., Washington 1963.
- MENKIN V.: Dynamics of inflammation. Macmillan édit., New York/Londres 1940.
- MILES A. A. et MILES E. M.: Vascular reactions to histamine, histamine-liberator and leucotaxine in skin of guinea-pigs. *J. Physiol. (Lond.)* 118, 228 (1952).
- MOENS R. S., BUSSET R., COLLET R. A. et MACH R. S.: Utilisation de l'albumine- ^{131}I (RIHSA) pour la détermination du volume plasmatique et du volume sanguin chez le sujet normal. *Schweiz. med. Wschr.* 92, 1660 et 1697 (1962).
- PINARDI G., LEAL E. et COLL A. S.: Vascular permeability to red blood cells and protein in hemorrhagic shock. *Acta physiol. lat.-amer.* 17, 175 (1967).
- POST J. et PATEK A. J.: Serum proteins in cirrhosis of the liver: Relation to prognosis and to formation of ascites. *Arch. intern. Med.* 69, 67 (1942).

29. ROCHA E SILVA M. et DRAGSTEDT C. A.: Observation on the trypan blue capillary permeability test in rabbits. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 73, 405 (1941).
30. ROTHSCHILD M. A., DRATZ M. et SCHREIBER S. S.: Albumin-synthesis. *New Engl. J. Med.* 286, 748 (1972).
31. ROTHSCHILD M. A., BAUMANN A., YALOW R. S. et BERSON S. A.: Tissue distribution of I^{131} labeled human serum albumine following intravenous administration. *J. clin. Invest.* 34, 1354 (1955).
32. SOBEL H., FARD K. et ROBUCK T.: Transvascular passage of albumin- I^{131} in skin mice. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 123, 519 (1966).
33. STARLING E. H.: On the absorption of fluid from the connective tissue spaces. *J. Physiol. (Lond.)* 19, 312 (1896).
34. STERLING K.: The turnover rate of serum albumin in man as measured by I^{131} tagged albumin. *J. clin. Invest.* 30, 1228 (1951).
35. TAVILL A. S., GRAIGIE A. et ROSENDER V. M.: The measurement of the synthetic rate of albumin in man. *Clin. Sci.* 34, 1 (1968).
36. VEYRAT R., ROBERT M. et MACH R. S.: Etude de la rénine dans les œdèmes idiopathiques avec hyperaldostéronisme secondaire. *Schweiz. med. Wschr.* 98, 1499 (1968).
37. WALLENIS G.: Renal clearance of dextran as a measure of glomerular permeability. *Acta Soc. Med. upsalien.* 59, suppl. 4 (1954).
38. WASSERMAN K. et MAYERSON H. S.: Exchange of albumin between plasma and lymph. *Amer. J. Physiol.* 165, 15 (1951).
39. WASSERMANN K., LOEB L. et MAYERSON H. S.: Capillary permeability to macromolecules. *Circulat. Res.* 3, 594 (1955).
40. WISMER R.: La circulation sanguine capillaire. *Forum Medici* 8, 4 (1964).
41. YOFFEY J. M. et COURTICE F. C.: Lymphatics, lymph and lymphoid tissue. Arnold édit., Londres 1956.

